

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1921-1922. — N° 63

SUR UN CAS DE SARCOME

du cuir chevelu

développé à longue échéance au niveau d'une cicatrice
du radiodermite

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 21 Décembre 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Emile LUTRINGER

Né à Montbrison (Loire), le 29 août 1892

Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux et de la Maternité de Saint-Etienne



TRÉVOUX

IMPRIMERIE JULES JEANNIN

—
1921

SUR UN CAS DE SARCOME DU CUIR CHEVELU

DÉVELOPPÉ A LONGUE ÉCHÉANCE

AU NIVEAU D'UNE CICATRICE DE RADIODERMITE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546427_0103

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1921-1922. — N° 63

SUR UN CAS DE SARCOME

du cuir chevelu

développé à longue échéance au niveau d'une cicatrice
du radiodermite

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 21 Décembre 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Emile LUTRINGER

Né à Montbrison (Loire), le 29 août 1892

Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux et de la Maternité de Saint-Etienne.



TREVoux
IMPRIMERIE JULES JEANNIN

—
1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. HUGOUNENQ.
Doyen.....	MM. J. LEPINE.
Assesseur.....	ROQUE.

Professeurs honoraires

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT.

Professeurs

Cliniques médicales.....	{	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et accouchements.....		BARD.
Clinique ophtalmologique.....		TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		BERARD.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		X....
Clinique des maladies des enfants.....		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....		NICOLAS.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		LEPINE (J.).
Clinique des maladies des voies urinaires.....		WEILL.
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....		POLLOSSON (A.)
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.....		LANNOIS.
Chimie biologique.....		ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.....		NOVE-JOSSERAND.
Matière médicale et botanique.....		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		HUGOUNENQ.
Anatomie.....		MOREL.
Anatomie générale et histologie.....		GOREAU.
Physiologie.....		GUIART.
Pathologie interne.....		LATARJET.
Pathologie et thérapeutique générales.....		POLICARD.
Anatomie pathologique.....		DOYON.
Médecine opératoire.....		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....		MOURIQUAND.
Médecine légale.....		PAVIOT.
Hygiène.....		VILLARD.
Thérapeutique.....		ARLOING (F.).
Pharmacologie.....		ETIENNE MARTIN.
		COURMONT (P.).
		PIC.
		FLORENCE (A.)

Professeurs titulaires sans chaire

Chargé d'un cours de	Pathologie externe.....	VALLAS.
—	Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
—	Chimie minérale.....	BARRAL.
—	Accouchements.....	COMMANDEUR.
—	Urologie	GAYET.

Chargés de cours complémentaires

Anatomie topographique.....	PATEL.
Botanique.....	BRETIN.
Embryologie.....	HOVELACQUE.
Stomatologie.....	TELLIER.

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	GARIN.	DUROUX.	CORDIER.
BRETIN.	SAVY.	HOVELACQUE.	ROUBIER.
LERICHE.	FROMENT.	TRILLAT.	FAVRE.
THEVENOT (Léon).	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT.	MURARD.
TAVERNIER.	PIERY.	FLORENCE (G.)	BONNET.
CADE.	COTTE.	ROCHAIX.	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. L. BÉRARD, *Président*; LERICHE, *Assesseur*;
MM. THÉVENOT Léon, *agré*; BONNET, *agré*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PÈRE ET MÈRE

Dont l'affection fut mon soutien.

A TOUS LES MIENS

AU DOCTEUR CANAC-MARQUIS

Chirurgien honoraire de l'hôpital français de San-Francisco

*Qu'il trouve ici, au-delà de nos liens de
parenté, le témoignage de sentiments
sincèrement reconnaissants et dévoués.*

A QUELQUES AMITIÉS

OU A LEUR SOUVENIR

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE SAINT-ETIENNE

*Dont l'aimable accueil et les bienveillants
conseils me laisseront le souvenir le meilleur.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BÉRARD

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Lyon
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse, j'adresse
ici mes remerciements respectueux.*

AUX MEMBRES DE MON JURY

INTRODUCTION

L'objet de ce travail est restreint. J'espère par là même satisfaire le moins confusément qu'il se puisse à l'obligation où se trouve chacun de nous sur la fin de ses études médicales.

Je dois au docteur Charles Dunet, chef de laboratoire de clinique chirurgicale, d'avoir eu l'attention attirée sur l'intérêt que sont susceptibles de présenter les quelques faits, dont la considération va servir de base à cette étude. Ce m'est un plaisir sensible que l'idée même de ce travail soit née du hasard de l'une de nos conversations ; mais les sentiments amicaux qui s'y mêlent sont de trop vieille date, pour que leur témoignage puisse trouver à cette place un prix particulier et pour que je me sente poussé à lui marquer ici de plus longs remerciements.

Dans le *Bulletin de l'Association Française pour l'étude du cancer* (séance du 21 février 1921, tome X.

page 59), se trouve une communication de MM. Bérard et Dunet, rapportant une belle observation « d'un sarcome du cuir chevelu, développé à longue échéance, au niveau d'une cicatrice de radiodermite ». C'est elle-même qui constitue le point de départ des quelques recherches analogiques et des quelques considérations que j'ai entreprises une fois ma curiosité éveillée sur les points particuliers qu'elle présente et sur les rapports qui les peuvent lier. Il s'agit à résumer très brièvement les faits de l'histoire d'une tumeur conjonctive maligne, apparue et développée au niveau d'une cicatrice de radiodermite, neuf ans après que celle-ci se fut constituée à la suite d'un traitement radiothérapique pour un angiome, dont la guérison demeura complète. Il ne semble pas de prime abord qu'il se puisse dégager un intérêt spécial de l'examen de ces faits, rien à première vue ne les éloignant du domaine des connaissances banales. Mais, à les considérer plus précisément, tant isolément que dans leurs rapports et surtout à les mettre en corrélation avec d'autres données, tant cliniques qu'expérimentales ; ils ne tardent pas à s'éclairer d'un jour nouveau.

L'intérêt qu'ils présentent ne ressortit bien évidemment ni de la considération de la présence d'une cicatrice de radiodermite, ni de celle déjà plus particulière du développement d'une tumeur maligne à son niveau. Ce sont là deux ordres de connaissances aujourd'hui établies : les lésions cutanées que sont susceptibles de créer les radiations röntgésiennes sont si connues qu'elles trouvent toutes dans les

ouvrages classiques une description anatomo-pathologique et clinique détaillée ; et, d'autre part, pour indéterminée que demeure encore la nature du processus qui unit en un lieu de causalité la présence de lésions roëntgésiennes et le développement de tumeurs malignes à leur niveau, sa réalité n'en demeure pas moins certaine, se réclamant tant de l'observation clinique que de l'expérimentation. Il n'y aurait donc, à en apporter un cas nouveau d'autre intérêt que celui de la simple confirmation ; mais, depuis que Lyogd en Amérique, dans l'année 1902, Sieck et Unna, en 1903 et Gaucher, en 1904, ont fait connaître, de manière nette, les premiers cas sûrement établis d'épithéliomas développés sur des lésions roëntgésiennes, la corrélation des deux ordres de faits s'est trop de fois manifestée pour qu'il y ait quelque nécessité à apporter une contribution nouvelle à leur étude. C'est ainsi qu'en 1914, dans une thèse inspirée par Ménétrier, Mlle Feygin (1) a pu rassembler 104 observations de néoplasies développées sur des lésions roëntgésiennes et qu'elle n'a pas hésité à doter son très intéressant travail du titre si significatif de « Cancer radiologique ». L'épithélioma des radiologistes est de notion courante et nous savons trop bien de quel prix redoutable ils paient parfois leurs travaux et comme trop long déjà est leur martyrologe.

Le premier point particulier que présente l'observation de MM. Bérard et Dunet, à considérer l'évolution habituelle de ces néoplasies roëntgésiennes,

(1) Mlle S. Feygin « Cancer radiologique », Thèse de Paris, 1913-1914.

c'est la longue période de latence qui existe ici entre les accidents de radiodermite aiguë, et 9 ans après, alors qu'aucun signe évolutif ne s'était jamais manifesté, le développement brusque et rapide de la tumeur maligne à leur niveau. Remarquable est le fait, car si l'on envisage les modalités qu'affectent à l'ordinaire ces manifestations dans leur développement, on les voit reconnaître au contraire pour point de départ ces lésions polymorphes multiples de radiodermite chronique, nées d'une exposition longuement répétée à l'influence des radiations et qui aboutissent à la néoplasie par une filiation insensible tant elles sont elles-mêmes rebelles, torpides, progressivement marquées et extensives.

Il est une autre particularité qui ne peut manquer de se montrer vraiment frappante, si l'on précise l'examen des choses et si l'on vient à fixer son attention sur la nature structurale propre de ces tumeurs une fois développées : c'est, mise en opposition avec la très grande fréquence des tumeurs d'origine épithéliale, la rareté extrême des tumeurs d'origine conjonctive. Le fait est patent ; et il y a à sa considération un intérêt si véritable, qu'éclairée sous ce seul jour, l'observation de MM. Bérard et Dunet acquiert une valeur toute particulière et des plus notables ; aussi ai-je donné comme objet à toute une partie de cette étude la recherche d'observations, sinon directement superposables à celle qu'ils rapportent, du moins présentant avec elle le point commun de l'évolution d'un sarcome à la suite d'irradiations roëntgésiennes. Leur rareté est réelle, et cela au

point que, dans sa thèse, Mlle Feygin n'hésitait pas à écrire « que la rareté des tumeurs malignes d'origine conjonctive, développées sous l'influence des rayons X, n'a pas permis d'en étudier jusqu'à présent les lésions histologiques chez l'homme ». Cependant, parmi les 104 observations qu'elle relate, 7 d'entre elles sont citées comme ayant trait à des lésions histologiques distinctes de lésions épithéliomateuses. Sur ces 7 observations, il en est 4 qui font mention d'un examen histologique assez nettement affirmatif pour qu'elles puissent fort bien être retenues comme des manifestations de tumeurs d'origine conjonctive (1). Je les rapporterai ici. Les 3 autres prêtent à une conclusion discutable. L'une d'elles, après examen (observation LXII, p.157), semble bien ressortir au cadre des tumeurs épithéliales. Les deux autres, outre que toutes les probabilités restent en faveur de leur nature sarcomateuse, méritent par ailleurs d'être signalées. Elles retracent typiquement en effet, l'histoire de ces cas d'interprétation délicate, où le diagnostic demeure hésitant entre la pensée d'un processus inflammatoire simple du tissu conjonctif et celle d'un processus sarcomateux débutant, et apportent par là même un argument intéressant aux théories pathogéniques, qui ne veulent voir entre les deux manifestations, d'autres différences que celle d'étapes lésionelles distinctes dans l'évolution d'un même processus. Aussi trou-

(1) Feygin loc. cit. Observ. XVII, p. 113-115. Observ. LXXXV, p. 201. Observ. LXXXVI, p. 202. Observ. LXXIX, p. 193.

veront-elles ici leur place à côté des observations précédentes (1).

Ayant groupé ces observations de valeur inégale et, où celle de MM. Bérard et Dunet domine bien nettement par l'intérêt, dans un premier chapitre, sous le nom de « faits cliniques », je résumerai brièvement en un chapitre de « faits expérimentaux » les tentatives et les résultats obtenus par différents auteurs qui se sont appliqués à la recherche de la provocation de tumeurs malignes, par le moyen de radiodermites expérimentales. Si j'ajoute à ces réalités quelques considérations pathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques, ce ne sera que dans le seul désir d'éveiller la pensée d'un intérêt dépassant largement la seule considération de leur caractère de rareté. Car, abstraction faite de ce point particulier, des quelques conclusions pratiques qu'on en peut tirer, il me semble voir se mêler à ces faits, tant cliniques qu'expérimentaux, une question d'une portée théorique bien autrement vaste : c'est, dans l'ignorance si profonde où nous sommes encore du complexe étiologique des tumeurs malignes, la contribution si minime, si révisible soit-elle, que pourrait lui apporter l'étude des cancers roentgénéniens.

Au cours de l'une des observations que l'on trouvera rapportée ici, l'on verra que Mallory, étudiant la nature histologique d'une néo-formation développée à la suite de radiodermite, consent à admettre

(1) Feygin, loc. cit., *Observ.* LXXII, p. 183. *Observ.* XLIII, p. 149.

sa nature sarcomateuse « lorsque par d'autres observations, il sera prouvé que les rayons X peuvent provoquer le développement d'un sarcome ».

Ces quelques pages auront atteint leur objet si, dans toute la mesure où il est possible d'affirmer, elles ont levé le doute et fixé les idées à cet égard.

CHAPITRE PREMIER

Faits Cliniques

La lecture des différentes observations qui seront rapportées ici, révèle dans le mode évolutif des tumeurs sarcomateuses développées aux dépens de lésions röntgésiennes, des dissemblances assez nettes pour qu'elles puissent être groupées en des cadres distincts. Certes, ces cadres ne sauraient rien avoir de rigide et ce serait jouer lourdement avec le sentiment des nuances, que de leur prêter le but de régler la classification des manifestations diverses qui se peuvent observer dans l'ordre de choses que nous envisageons. Mais, du moins, permettront-ils d'ordonner les faits de manière assez nette et assez individualisée, pour qu'ils aient par là même, leur seule raison d'être.

Dans un premier ordre de faits, il s'agit de ma-

lades qui, soumis à une certaine période de leur existence, à un traitement radiothérapique pour des causes diverses, présentent à sa suite des lésions de radiodermite aiguë. Suivant leur degré d'intensité, ces lésions persistent un temps plus ou moins long, puis s'éteignent, laissant à leur suite des modifications tissulaires cicatricielles plus ou moins importantes, mais banales et libres de toute particularité apparente. L'apparition de tels accidents a bien naturellement écarté à jamais le malade de toute exposition nouvelle aux rayons roentgéniens. Les années passent, nulle modification ne se manifeste dans l'aspect d'une cicatrice qui semble banalement et définitivement constituée, lorsque, contrastant par la brusquerie de son évolution avec la période de latence qui l'a précédée, se développe spontanément une tumeur qu'un examen histologique révèle de nature conjonctive et maligne : il s'agit d'un sarcome.

De tels faits tirent déjà un prix particulier de leur grande rareté. C'est à eux que se rattache la communication de MM. Bérard et Dunet. Elle constituera ici avec une observation de Riehl et une observation de Perthes (observ. II et III du présent travail) déjà citée dans la thèse de Mlle Feygin, le premier groupe des manifestations sarcomateuses que nous envisageons ; la similitude de leur évolution clinique les feront rassembler ici sous le nom de « sarcomes développés sur une cicatrice de radiodermite après une longue période de latence ».

Un second groupe de faits ressortit à ces malades

qui, soumis comme précédemment à un traitement radiothérapique pour des lésions cutanées diverses, assistent au développement d'une tumeur sarcomateuse, mais non plus cette fois au niveau d'une cicatrice radiodermique depuis longtemps constituée, mais bien au niveau même de lésions préexistantes et au cours même ou dans un temps rapproché du traitement qu'elles ont légitimé. Ici, rien de cette période de latence, qui constituait au cadre précédent une individualité si marquée. Alors que tout à l'heure, le long temps écoulé entre l'exposition aux radiations roentgeniennes, les lésions cicatricielles consécutives, et l'évolution tardive d'une tumeur maligne à leur niveau, semblait comme détourner la pensée d'un rapport de causalité possible entre les divers ordres de phénomènes, tout ici semble l'orienter en ce sens, tant les termes de la filiation se trouvent précipités. Tout se passe comme si les rayons versaient la malignité sur les régions qui leur sont exposées et comme si l'on assistait à ce spectacle. Deux observations : l'une de MM. Mayer et Sand (1913), l'autre de Pels-Leuden (1904), nous rendront compte de cette seconde modalité clinique, qui constituera le groupe des sarcomes développés au cours même ou dans un temps rapproché d'un traitement par rayons X.

Enfin, une dernière catégorie de faits retrace l'histoire de la transformation sarcomateuse de ces lésions de radiodermite chronique professionnelles, torpides, ulcéreuses, extensives, nées d'expositions longuement répétées à l'influence des radiations.

Leur tableau clinique ne s'écarte en rien de celui bien connu de l'épithélioma des radiologistes, et la coexistence possible des deux ordres de manifestations, épithéliomateuse et sarcomateuse, témoigne assez de l'uniformité du processus évolutif. La rareté des tumeurs sarcomateuses apparues en de telles conditions est manifeste en regard de l'abondance relative d'observations de néoplasie épithéliomateuse. Nous n'avons pu en rassembler que trois ici (observ. VI, VII, VIII), encore deux d'entre elles, si elles conservent tout leur intérêt par d'autres titres, demeurent-elles d'interprétation discutable en ce qui regarde la nature certaine de la néoplasie dont elles retracent l'histoire.

Il convient maintenant de citer ces diverses observations se rapportant à chacun des groupes établis. On trouvera leur origine mentionnée au début de chacune d'entre elles.

OBSERVATIONS

Observations du premier groupe

*(Sarcomes développés après une longue période de latence
sur une cicatrice de radiodermite aiguë)*

OBSERVATION I

Publiée par MM. BÉRARD et DUNET, in *Bulletin
de l'Association Française pour l'étude du cancer*, séance
du 21 février 1921, tome X, p. 60.

Arm... Juliette, 22 ans.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires.

Pas de stigmates de tuberculose ou de syphilis dans la famille.

Personnellement, la malade aurait eu vers l'âge de 3 ou 4 ans, à la suite d'un traumatisme (?) une petite tumeur localisée à la région temporo-pariétale droite. Cette tumeur augmenta progressivement de volume jusqu'à l'âge de 12 ans, date à laquelle un chirurgien porta le diagnostic d'*angiome du cuir chevelu*. Le chirurgien pratiqua une intervention radicale qui fut suivie de séances radiothérapiques. Il s'en suivit une *radiodermite qui persista pendant trois mois environ*. Alopecie localisée consécutive.

La guérison resta complète pendant 9 ans.

En août 1919, la malade remarqua que toute la zone cicatricielle, dépourvue de cheveux, augmentait rapidement d'épaisseur ; en 15 jours, la tumeur atteignait le volume d'un poing, et restait mobile sur les plans profonds.

Une deuxième intervention fut pratiquée en octobre 1919 et consista en une ablation totale de la tumeur ; pas d'examen histologique ; nous savons seulement que dans les 6 mois qui suivirent, la malade subit 24 séances de radiothérapie.

En avril 1920, la tumeur récidive, sous forme de trois petits modules cutanés qui confluent bientôt et s'ulcèrent. C'est à cette époque que la malade entre dans notre service à l'Hôtel-Dieu, le 25 mai 1920 (Voir fig. 1, p. 21).

Ce qui attire d'emblée l'attention, c'est une tumeur occupant la région temporo-pariétale droite ; elle a le volume d'un poing, bosselée dans sa portion superficielle, elle repose sur une véritable base annulaire. La partie saillante est ulcérée et sphacélée par endroits, laissant s'écouler un liquide peu odorant. Sa consistance est variable, en certains points pâteuse, semi-fluctuante, en d'autres, dure, fibreuse. La tumeur est fixée à la paroi osseuse. En dehors de la zone d'implantation proprement dite de la tumeur, il existe deux zones indurées, surélevées, de la largeur d'une pièce de 5 francs, l'une en arrière, aux confins des régions pariétales et occipitales, l'autre en avant, au voisinage de la paupière supérieure droite. A ce niveau, la peau est moins vascularisée, distendue, laissant palper à travers elle de petits modules fibreux. La tumeur n'est pas érectile, ni battements, ni souffle, ni thrill ; battements temporaires normaux ; la compression de l'artère temporale ne fait pas varier le volume de la tumeur. Pas de réductibilité ni d'augmentation de volume pendant l'effort et les mouvements respiratoires.

La palpation ne semble pas déceler de perforation osseuse, mais la radiographie montre une interruption en biseau de la table externe qui doit faire songer malgré tout à un envahissement du pariétal. L'examen du cuir chevelu, dans ses autres régions, est négatif. Deux points névralgiques :

pariéto-occipital droit, et fronto-pariétal droit. Petits ganglions sous angulo-maxillaires, bi-latéraux, de caractère banal. Un ganglion rétro-mastoïdien droit très net. Chaînes carotidiennes intactes.

L'examen somatique révèle une pigmentation anormale de la peau qui est cuivrée, avec de nombreuses taches couleur café au lait datant de l'enfance. On note également quelques rares petits noeux. Dans la région sous-claviculaire gauche, petit module fibreux, sous-cutané, de la grosseur d'une noisette.

Etat général excellent, examen viscéral, négatif ; système nerveux normal. Pas de stigmates de spécificité. Urines : néant.

Intervention 1^{er} juin 1920 (professeur Bérard) :

Après ablation de la masse centrale, on s'aperçoit immédiatement qu'il existe, au niveau des deux tables osseuses, une perforation de 4 cm de diamètre environ ; pas d'écoulement de liquide céphalo-rachidien. La tumeur s'est propagée jusqu'à la surface externe de la dure-mère qui est envahie superficiellement et que l'on se contente de cureteter. Toute intervention radicale semble impossible. Hémostase des bords de la plaie.

6 jours après l'intervention, il y a déjà des bourgeons néoplasiques au niveau de la brèche osseuse.

9, 10 Juin. Mise en place de trois tubes de radium pendant 48 h. ; 95 mgr. filtration par tubes de platine d'un demi-millimètre, et gaine d'argent de 2 mm. d'épaisseur.

Malgré la radiumthérapie, la tumeur pullule très activement, des bourgeons comblent bientôt toute la brèche osseuse, formant un véritable champignon qui atteint en trois semaines le volume d'un poing. Il y a rapidement envahissement de proche en proche de la région frontale droite de l'angle externe de l'œil droit, ainsi que des régions nallaire et occipito-pariétale. Cet accroissement très rapide s'accompagne de sphacèle partielle, sécrétion fétide et de petites hémorragies peu abondantes.

En 5 mois, c'est-à-dire de juin à novembre 1920, date de l'obitus, la tumeur acquiert un volume considérable : 52 cm. de circonférence, 10 cm. d'épaisseur (Voir fig. 2, p. 21).



Fig. 1. - *La tumeur en mai 1920.*



Fig. 2. — *La tumeur le 14 octobre 1920.*



Fig. 3. — *Vue endo-crânienne du bourgeon néoplasique, ayant perforé la dure-mère.*



Fig. 4. — *Zone de compression, déprimée en cupule.*

Presque jusqu'à la fin, on n'observe aucun signe de compression cérébrale : ni symptôme moteur, ni symptôme sensitif, pas de troubles oculaires, lucidité conservée jusqu'au bout, pas de crise respiratoire ou cardiaque. La malade s'éteint très doucement le 22 novembre 1920.

Autopsie. A part la tumeur locale, l'examen ne révèle pas la moindre tare viscérale, nulle part on ne décèle de métastase.

Examen macroscopique de la tumeur. (Fixée au formol). La tumeur a les dimensions suivantes : 32 cm. de circonférence, 17 cm. de largeur, 20 cm. de hauteur et 10 cm. d'épaisseur. Elle ressemble à un énorme champignon irrégulier, présentant en de nombreux points, de larges zones sphacélées, surtout en son centre et à sa partie inférieure. Au niveau de toute sa base d'implantation, elle fait corps avec le périoste qui se laisse décoller par elle. L'examen fait par la face endocrânienne montre un bourgeon néoplasique bi-lobé, accompagné d'un petit bourgeon de la grosseur d'un pois qui fait saillie dans la cavité crânienne à travers une fenêtre dure-mérienne, allongée dans le sens transversal (5 cm. 5 de longueur sur 3 cm. de hauteur) (voir fig. 3, page 23).

Ces bourgeons néoplasiques sont en contact intime avec le tissu cérébral auquel ils n'adhèrent point, mais qu'ils ont refoulé. A ce niveau, du côté cérébral, à la hauteur du pied de la circonvolution frontale-ascendante, de la scissure sylvienne, du pied de la pariétale ascendante et de la partie antérieure de la première temporale, le tissu nerveux est refoulé, ménageant deux véritables cupules qui donnent place aux bourgeons sarcomateux (Voir fig. 4, p. 23). A ce niveau, les vaisseaux pie-mériens sont à peine visibles, atrophiés, par contraste avec les vaisseaux de la zone comprimée qui sont très dilatés, surtout au niveau des lobes pariétal et occipital.

Sur la coupe macroscopique, on voit, au point de compression, que le liseré grisâtre, dessiné par la couche corticale, a disparu en certains points, et est très aminci en d'autres et n'apparaît avec son épaisseur normale qu'au fonds des scissures.

La dure-mère est décollable jusqu'au pourtour des bourgeons néoplasiques intracrâniens. En continuant la dissection, on s'aperçoit que la perforation qui a laissé passage aux bourgeons cancéreux ne correspond pas à la perte de substance osseuse que laissait soupçonner l'orifice durermérien. Cette perforation est très étendue, elle occupe toute l'écaille temporale, la moitié antérieure du pariétal, la portion postérieure du frontal, jusqu'à la face orbitaire ; elle est en partie comblée par la pie-mère elle-même et présente 19 cm. de longueur sur 8 de hauteur.

Examen histologique. La tumeur est constituée par du tissu sarcomateux banal, à type fusiforme ordinaire : Cellules accolées les unes aux autres et formant des faisceaux coupés parallèlement. En quelques points, cellules atypiques (noyaux monstrueux) témoignant de la nature maligne de la tumeur. Quelques vaisseaux néoformés, sculptés en plein tissu néoplasique.

L'examen d'un fragment de tissu cérébral, prélevé au niveau de la zone comprimée, montre la disparition de la pie-mère à ce niveau, la diminution d'épaisseur allant en certains points jusqu'à la disparition de la couche des cellules rondes ou ovalaires et l'intégrité de la couche des cellules pyramidales moyennes et grandes. Nulle part, trace d'envahissement par les cellules sarcomateuses.

En résumé, il s'agit d'un sarcome fuso-cellulaire, à point de départ exocrânien qui, après avoir perforé la voûte osseuse, et non pas térébré entre les deux lames, a détruit la dure-mère et refoulé la masse encéphalique sans l'envahir.

OBSERVATION II (Résumée)

Rapportée par RIEHL à la Sté de Médecine de Vienne (1906)
Sitz. der K. K. Gesellsch. der Aerzte. Wien. 15 juin 1906.

Un lupus de la joue fut traité par les rayons X et guéri en 70/80 séances.

Pas de récédive pendant 7 à 8 ans. Mais radiodermite suivie d'une ulcération rœntgénienne. La cicatrisation se fait lentement.

Après quelques années, le lupus récidiva ; de plus, *dans la cicatrice de radiodermite, se sont formées deux tumeurs*, absolument indépendantes, à 2 cm. de distance l'une de l'autre.

L'examen histologique du néoplasme montre qu'il s'agit pour l'une d'elles d'un *sarcome fuso-cellulaire*, l'autre étant un épithélioma de la peau du visage.

OBSERVATION III

de PERTHES (1904) *Langenbeck's Arch. f. Klin. Chir. Bd. LXXIV*, p. 422, citée par Schumann et Mlle Feygin (loc. cit. *Observ. LXXXVI*, p. 202).

Homme de 54 ans, affecté d'un lupus de la face depuis l'âge de 20 ans, soigné il y a 8 ans, par injection de tuberculine.

Il a 7 ans, en 1897, a été soumis à un traitement par rayons X (3 fois par semaine, 20 minutes par séance).

Guérison après un an de traitement.

En 1902, une tumeur d'un volume d'un œuf de poule apparut sur la joue droite. Excision.

En 1903, une autre tumeur semblable se développe sur la lèvre supérieure ; elle était de consistance molle, un peu exulcérée, mais ne saignait pas. On a fait agir les rayons X. Les 3 séances (20, 21, 23 janvier 1904, dose, 20 H) ont donné un résultat négatif.

Vers le 17 février, la tumeur double de volume, de plus, elle est entourée d'une zone de radiodermite.

Examen histologique. La néoplasie enlevée montre un *sarcome fuso-cellulaire*.

Le même malade se présenta le 28 décembre 1905 à l'hôpital de Leipzig avec un cancer non douteux de la joue et du front. Malheureusement, pas de biopsie. Quelques se-

maines après, il quitte l'hôpital sur sa demande et se suicida peu après.

L'analyse de ces observations met aisément au jour la similitude du tableau clinique que rapporte chacune d'elles. Un traitement radiothérapique est institué sur des lésions cutanées qui se cicatrisent. Plusieurs années après (9 ans dans le premier cas, 7 ans dans chacun des deux autres) se développe un sarcome au niveau même des cicatrices de ces lésions.

Abstraction faite de cette longue période de latence qui, comme je l'ai dit déjà, de prime abord détourne la pensée d'un rapport de causalité possible entre l'influence röntgénienne et l'évolution d'un sarcome, il est un autre point qui semble apporter une confusion réelle à ces termes : c'est celui du rôle que peuvent jouer, dans le développement sarcomateux ultérieur, les lésions préexistantes au traitement röntgénien. Car cette question se pose bien naturellement de savoir s'il n'existe aucune corrélation entre leur nature propre et la nature de la néoplasie ; en effet, leur indépendance manifestée, l'influence des radiations demeure seule en cause.

Touchant l'observation de MM. Bérard et Dunet, il ne saurait s'agir comme on en pourrait garder la pensée de la transformation maligne, sous l'influence des rayons X, de la trame conjonctive de l'angiome primitivement traité. De tels faits sont connus. Mais

outre que l'angiome, après l'intervention et la radiothérapie était cliniquement totalement guéri, il ne demeure pas douteux que l'examen histologique de la tumeur développée secondairement à son niveau, eut décelé sa nature mixte *angio-sarcomateuse*, aisément différenciable. De même, il ne saurait s'agir ni d'un épithélioma térébrant, l'histologie nous fixant sur la nature de la lésion, ni d'un sarcome d'origine endocrânienne (dure-mère et pie-mère) ayant évolué de dedans en dehors. L'origine exocrânienne de la tumeur semble bien établi « cette tumeur eut son siège dans les portions molles du crâne, écrivent MM. Bérard et Dunet. La mobilité et le fait bien précisé par la malade que la cicatrice tout entière augmenta soudainement d'épaisseur, permettant d'éliminer l'origine périostique : *c'est donc bien le tissu cicatriciel lui-même qui a subi la transformation sarcomateuse* ».

Si l'on met de plus en opposition la nature angiomateuse de la lésion préexistante, rapportée dans l'observation I, et la nature lupique des lésions que relatent les observations II et III, la différence de la nature des lésions préexistantes, en ce qui regarde le développement ultérieur de la tumeur maligne, apparaît manifeste. Rien mieux que cette dissemblance de nature ne saurait souligner plus précisément l'indépendance où semblent se trouver ces deux ordres de phénomènes. Aussi la pensée se retourne-t-elle vite vers le terme qui, par ailleurs, leur demeure commun : celui de l'action des radiations röntgésiennes.

C'est à la confirmation de ce rôle que contribueront les observations suivantes.

Observations du deuxième groupe

(Sarcomes développés au cours même ou dans un temps rapproché d'un traitement par les rayons X).

OBSERVATION IV

MM. MAYER et SAND, *Annales de la Société Belge de Chirurgie*, avril-mai 1912, rapportée in *Semaine Médicale*, 12 février 1913, n° 7, p. 76.

Le malade, observé par MM. Mayer et Sand, était un homme de 69 ans, qui présentait à la joue droite, à un travers de doigt au-dessus de la paupière, une tumeur verrueuse, ulcérée, du volume d'une noisette, dont tous les caractères étaient ceux d'un cancroïde banal de la face. La néoplasie avait débuté 15 mois auparavant par un petit bouton noirâtre qui prit au bout de quelques semaines l'aspect d'une verrue.

Le patient subit sans succès 5 séances de roentgénisation, puis 3 d'application de radium, chacune de 2 heures ; loin de régresser, le cancroïde parut subir une poussée plus vive, de sorte que l'on jugea utile une intervention sanglante. Celle-ci fut faite sous anesthésie locale et se borna à une excision elliptique de la tumeur. La guérison par première intention fut obtenue en 8 jours. L'opéré, revu 10 mois après, reste parfaitement guéri et ne présente aucune trace de métastase ni de récidence.

La tumeur excisée mesurait 18 mm. sur 14. Elle était constituée par un épithélioma globulé typique, à globes cornés, dont le stroma était quelque peu infiltré de leucocytes. Sur un de ses bords, un nodule sarcomateux, à cellules fusiformes, était juxtaposé à l'épithélioma qu'il bordait sur une longueur de 5 mm. Ce nodule mesurait 3 mm. d'épaisseur. Une limite nette, presque rectiligne, séparait les deux tumeurs. Il ne s'agissait donc, ni de ce que les auteurs allemands appellent une « *kombinationstumor* » (où le sarcome et le carcinome primitivement indépendants se pénètrent l'un et l'autre au cours de leur développement) ni d'un carcino-sarcome (tumeur unique constituée par un cancer dont le stroma est sarcomateux), mais d'un sarcome apparu longtemps après le cancer et resté si localisé que l'extirpation large précoce a pu assurer la guérison radicale.

OBSERVATION V

de PELS-LEUSDEN. Démonstration in der Gesellschaft der Chariti Aertze, 14 juillet 1904, citée par Hesse (72)
et Mlle Feygin (loc. cit.). Obs. LXXIX, p. 193.

Un malade affecté de lupus vulgaire du visage fut soumis à la radiothérapie. Pendant ce traitement, un sarcome s'est développé. D'après Rosenbach qui réexamina les préparations, il n'y avait aucune oblitération vasculaire ; au contraire, on constate une vascularisation très riche des tissus.

Le sarcome n'était pas limité à sa périphérie, il pénétrait les tissus voisins et formait à sa périphérie des proliférations polypoides. Il était constitué de cellules rondes et entouré par les formations tuberculeuses.

Observations du troisième groupe

(*Sarcomes développés sur des lésions de radiodermite chronique*).

OBSERVATION VI

publiée par SCHUMANN, citée par Hesse (4) et Mlle Feygin (loc. cit.) Observ. XVII, p. 113-115.

D..., âgé de 32 ans, travaille depuis 1898 dans une fabrique d'ampoules. *De bonne heure apparurent des signes de radiodermite des mains, de l'avant-bras, de la face, du dos et de la poitrine.*

En 1901, ulcération sur le dos de la main droite sans tendance à la guérison.

En 1902, l'ulcys s'étendit sur toute la partie supérieure du dos de la main, mit à découvert les gaines tendineuses ; ses bords indurés à sécrétion nauséabonde en faisaient cliniquement un cancer indéniable. Les ganglions du coude, du volume d'un œuf de poule, forment une masse ramollie : opération le 4 juillet 1902 ; l'envahissement des muscles et des os de la région du coude fait juger la désarticulation de l'épaule nécessaire.

Examen histologique de l'ulcus et des ganglions révèle un épithélioma pavimenteux. Guérison apparente.

Le 4 décembre 1904, on enlève un cancer typique de la lèvre inférieure qui évoluait depuis 18 mois.

Au mois de mars 1905, on excisa une récurrence et une petite tumeur proéminente de la joue que l'examen histologique fait par Unna montra être un sarcome..

Le 12 septembre, on enlève encore une partie du maxillaire inférieur. De nouvelles récurrences ne tardèrent pas à se montrer, s'étendant jusque dans la langue.

En février 1906, toute la région sous-maxillaire droite fut envahie par la masse cancéreuse.

Mort le 6 juin 1906. Pas d'autopsie.

Examen histologique de Unna : en allant de bas en haut, on reconnaît d'abord les altérations du derme : le tissu conjonctif est dégénéré et remplacé par un tissu nouveau dont le collagène se colore par l'ocréine. *Une quantité considérable de grandes cellules fusiformes et en araignée, multinuclées et à nombreux prolongements, impose le diagnostic de sarcome du tissu conjonctif commun.* Absence complète de tissu élastique. La disposition des cellules néoformées dénote une certaine régularité : elles se groupent en tourbillon autour des vaisseaux en constituant une sorte de mosaïque. Le corps muqueux est épaissi au-dessus de la tumeur ; les papilles et bourgeons interpapillaires n'existent plus ; une couche épidermique large et plane repose sur le tissu conjonctif.

OBSERVATION VII

de PORTER, citée par Hesse (59) et Mlle Feygin, loc. cit., observ. LXXII, p. 183.

J. G..., 34 ans, souffrait depuis plusieurs années de *radio-dermite légère*, accompagnée d'atrophie des glandes sudoripares, d'eczéma, de télangectasies et kératoses.

Le 15 septembre 1906, un ulcus se développe sur le bord radial de la dernière phalange de l'annulaire. Excision en peau saine, greffe, guérison en 10 jours.

Examen histologique fait par Mallory : Prolifération conjonctive active légèrement atypique.

En mars 1907, on note un léger gonflement et de la vascularisation au niveau de la greffe.

Le 23 août 1907, la tumeur ayant augmenté de volume, amputation.

Examen histologique de Mallory : La masse est composée de cellules conjonctives en voie de prolifération intense et de quelques vaisseaux à paroi mince. Les cellules et leurs prolongements ont tendance à se grouper en faisceaux qui se dirigent de tous côtés. Les mitoses sont nombreuses. La

masse cellulaire se confond latéralement, insensiblement, avec le tissu conjonctif. Un diagnostic ferme est difficile à poser. *La masse cellulaire de nature conjonctive, en voie de prolifération, peut représenter un processus de réparation d'une intensité extraordinaire, ou bien un sarcome à cellules fusiformes à marche lente*, mais l'absence de toute infiltrat cellulaire semble contraire à cette dernière hypothèse.

En août 1908, une induration non douloureuse de la peau apparaît sur le côté interne du même doigt. Elle augmente peu à peu sans s'ulcérer ; elle est richement vascularisée et mobile : on ampute en novembre 1908.

Examen histologique : La tumeur présente des limites bien nettes, cependant on voit çà et là une cellule s'insinuer entre les anciens faisceaux collagènes du derme. Le tissu est très cellulaire. Les mitoses sont nombreuses, mais rarement atypiques, et en quantité moindre que dans les coupes précédentes. Les cellules et fibrilles sont séparées par un œdème interstitiel. *Mallory consent à admettre qu'il s'agit d'une tumeur maligne lorsque, par d'autres observations, il sera prouvé que les rayons X peuvent provoquer le développement d'un sarcome.*

Examen histologique d'après Wolbach. Un diagnostic ferme est impossible à établir : l'absence de tous signes d'inflammation récente et de vaisseaux irrités, la présence d'un épiderme non lésé, les nombreuses mitoses sont contre l'hypothèse d'un simple tissu de granulation ; mais l'absence de métastase et de prolifération n'est pas non plus en faveur d'un sarcome.

D'après Porter, il s'agirait plutôt d'un sarcome.

OBSERVATION VIII

de PORTER, citée par Hesse (24) et Mlle Feygin, loc. cit.
Observ. XLIII, p. 149.

H. F..., âgé de 48 ans, pratique les rayons X depuis leur découverte. En 1898 apparurent des callosités sur le dos des deux mains. *Durant 7 années, ulcérations, kératoses, indura-*

tions couvrant le dos de la main gauche. Des deux côtés, le poignet est le siège d'une petite tumeur non douloureuse à bords indurés et ulcérés au centre. Il y a trois mois, une tumeur semblable apparut au front, qu'on opéra, mais récidiva un mois après. Nouvelle intervention. Nouvelle récurrence. On voyait sur le côté gauche du front une tumeur gangrénée en son centre, à bords taillés à pic, dont la base large et indurée était immobile sur les plans profonds. Pas de ganglions. Le 17 janvier 1908, excision du néoplasme. Une partie du périoste de la table externe et de la table interne fut enlevée. La dure-mère et la muqueuse du sinus frontal étaient découvertes. Excision des ulcérations du poignet.

Examen histologique : Les opinions de Wright et de Wolbach divergent.

D'après Wolbach : on trouve des bandes collagènes épaisses qui sont disjointes par de grandes cellules irrégulières dont beaucoup sont en mitoses. Le fait que tout le tissu conjonctif n'est pas de nature tumorale est prouvé par la présence de fibres nerveuses normales. Entre les cellules néoplasiques et les cellules normales, on ne voit que quelques rares fibres collagènes. Les cellules néoplasiques varient de forme et de dimensions : Plusieurs sont multinuclées. Une disposition cellulaire bien définie n'existe pas et souvent on a l'impression que toutes ces cellules proviennent d'une multiplication de cellules préexistantes. Dans d'autres endroits, au contraire, il semble s'agir de néoplasme : les noyaux sont gros, accompagnés de nucléoles, chaque champ microscopique offre des mitoses nombreuses, souvent multipolaires ; les petites cellules néoplasiques sont rondes, ovales ou fusiformes, les plus grandes présentant de fins prolongements ; certaines d'entre elles renferment de fines fibrilles disposées dans le sens de la longueur de la cellule. Ce fait et la structure de la tumeur sont en faveur de son origine conjonctive. *Le néoplasme est donc un sarcome.*

D'après Wright, les cellules essentielles seraient d'origine épithéliale. Il base cette affirmation sur la présence de fibrilles dans certaines cellules qui rappellent en tout les

fibrilles de la cellule épidermique ; les fins prolongements qu'on aperçoit dans quelques autres ont beaucoup d'analogie avec les prolongements des cellules malpighiennes de la peau.

Tels apparaissent avec leurs modalités diverses les faits cliniques. Tous n'apportent pas un intérêt et une précision égale dans leur histoire. Nous avons déjà [dit, que, sous le regard d'une analyse sévère, deux des observations (observ. 7 et 8), auraient pu être écartées d'ici par la seule raison que la tumeur dont elles font mention a donné lieu à des interprétations diverses. Mais outre que [dans l'un des cas (observ. 7), toutes les probabilités de conclusion restent en faveur d'une tumeur de nature sarcomateuse (Mallory), nous verrons par la suite que tous deux apportent à la considération pathogénique et diagnostique de ces faits un prix trop particulier pour que leur présence demeure justifiée.

Ces réserves faites, deux notions sous le jour des seules données cliniques se dégagent et s'établissent assez manifestement : c'est, d'une part, celle d'un rapport de causalité unissant l'action röntgénienne et le développement d'une tumeur maligne sous l'influence de cette action ; d'autre part, celle de la nature sarcomateuse possible que peut présenter une tumeur ainsi développée. Nous avons vu par ailleurs l'indépendance où se trouvaient être vis-à-vis l'une de l'autre les lésions préexistantes au traitement radiothérapique et les lésions de néoformation ; nous avons vu de même les divers aspects

cliniques que peuvent présenter ces dernières dans leur évolution.

De tels faits ne pouvaient manquer de retenir l'attention. Conduits par la discipline sévère de la recherche scientifique dans le domaine rigoureux et patient de l'expérimentation, c'est à MM. Ménétrier, Legros, Mallet, Marie, Clunet et Raulot-Lapointe, qu'il appartient d'entreprendre ces recherches.

Nous allons, dans le chapitre qui suit, donner brièvement une idée des buts poursuivis et des résultats obtenus, sans croire utile de rentrer ici dans le détail même d'expériences que relatent si clairement les publications qui y ont trait.

CHAPITRE II

Faits expérimentaux.

Cherchant à reproduire expérimentalement ce que leur avait révélé l'observation des faits cliniques, les expérimentateurs entreprirent de réaliser le développement de tumeurs malignes par l'action de rayons röntgénéniens.

Les publications relatives à ces recherches sont, tant par la précision des faits acquis que par les suggestions nombreuses qu'ils permettent, d'un intérêt puissant. Il semble que, suivant les résultats auxquels ont atteint les auteurs, l'on puisse diviser en trois périodes distinctes, mais remarquablement enchaînées, la suite de leurs tentatives.

Dans une première série d'expériences, MM. Ménétrier, Legros et Mallet (1), obtinrent chez le rat

(1) P. Ménétrier, G. Legros et R. Mallet : hyperplasies et métaplasies épithéliales expérimentalement produites chez le rat par l'action répétée des rayons X : *Bulletin Association française pour étude du Cancer*, T. II, n° 6, p. 150-167.

blanc, surtout au niveau des téguments de l'oreille, des lésions d'hyperplasie et de métaplasie ; c'est le prélude de tout phénomène néoplasique qui est atteint. Toutefois, ils ne peuvent arriver à créer une véritable tumeur maligne.

Dans une seconde expérience, MM. P. Marie, Clunet, Raulot-Lapointe (1), modifiant la technique précédemment employée, provoquent chez le rat blanc, en un point arbitrairement choisi à l'avance, des alternatives d'ulcérations röntgésiennes et de cicatrisations.

Ils arrivent ainsi à déterminer sur ce point même le développement d'un sarcome *histologiquement identifié*, à évolution rapide, envahissant et détruisant les tissus voisins, récidivant après ablation.

La création de la tumeur maligne sous l'influence des rayons X est donc réalisée.

Cependant, comme la tumeur ainsi développée se montre réfractaire à l'épreuve de la greffe, les auteurs entreprirent une troisième expérience (2) menée dans des conditions identiques à la précédente, aboutissant au même résultat tumoral, *mais où la greffe a perpétué la tumeur durant quatre générations successives.*

Les auteurs résument ainsi leur observation :

Radiodermite ulcéreuse intense produite en un mois sur

(1) P. Marie, J. Clunet et G. Raulot-Lapointe : *Bulletin Assoc. franç. pour étude du Cancer*. Séance du 18 juillet 1910, T. III, p. 404.

(2) P. Marie, J. Clunet et G. Raulot-Lapointe. *Bulletin Association française pour étude du Cancer*. Séance 17 juin 1912, T. V, n° 6, p. 125-135.

un animal sain, par 70 H non filtrés (administrés en quatre séances hebdomadaires).

Cicatrisation spontanée imparfaite un mois plus tard.

Radiodermite ulcéreuse beaucoup plus grave, après nouvelle irradiation (20 H en une seule séance).

La cicatrisation au bout de quatre mois est imparfaite, retardée par une nouvelle application de 4 H, elle n'est complète qu'au bout de six mois.

Troisième radiodermite ulcéreuse au même point un mois après, 25 H en une seule séance.

Troisième cicatrisation un mois plus tard.

Quatrième radiodermite très intense produite cette fois par la dose très faible de 2 H.

Cette ulcération ne commence à se cicatriser que six mois plus tard, mais en même temps que la cicatrisation se développe un néoplasme.

La tumeur née *sous l'épiderme régénéré* a plus d'un centimètre de la petite zone ulcérée persistante, grossit très rapidement puisqu'en quinze jours elle atteint le volume d'une noix et trois jours plus tard, au moment où l'on opère l'animal, infiltre complètement la paroi abdominale et les muscles des membres inférieurs.

La tumeur présente *la structure d'un sarcome fuso-cellulaire*. Greffée sur de jeunes rats, elle persiste avec les mêmes caractères morphologiques pendant quatre passages. Il est probable que nous aurions pu indéfiniment conserver cette tumeur par greffes successives si, par suite de coïncidences regrettables, les rats sains n'avaient pas manqué au laboratoire au moment où nous aurions pu pratiquer la cinquième greffe.

De cette observation qui complète celle que nous avons antérieurement publiée, nous pouvons, semble-t-il, dégager un certain nombre de faits acquis intéressant la pratique radiologique et la pathologie des tumeurs malignes ;

1° Une radiodermite ulcéreuse étendue, avec destruction complète de l'épiderme et du derme non traitée, mais entièrement soustraite aux rayons peut se cicatriser complètement.

2° La peau de néoformation qui recouvre la cicatrisation

d'une radiodermite ulcéreuse guérie, est d'une sensibilité beaucoup plus grande aux rayons X que la peau normale ; il semble qu'il s'agisse d'une sorte d'anaphylaxie chez les cellules cutanées formant descendance de cellules irradiées.

3° *On peut produire expérimentalement chez un animal sain, en un point du corps désigné à l'avance, un cancer, en entretenant en ce point une radiodermite chronique avec alternatives d'ulcérations et de cicatrisation.*

4° Il n'existe pas d'autres obstacles à la multiplication de cette expérience, que des difficultés de temps et d'organisation matérielle.

CHAPITRE III

Considérations pathogéniques.

De l'examen des faits cliniques naissait la pensée d'un rapport de causalité entre la présence de lésions créées par l'action de radiations röntgésiennes et, quel qu'en soit le mode, le développement ultérieur d'un sarcome, au niveau même de ces lésions.

Des recherches expérimentales découlent la réalité de ce rapport. Ce que l'observation permettait de soupçonner, l'expérimentation est venue l'établir : il y a des cancers röntgésiens ; ou mieux, les radiations de Röntgen peuvent dans certaines conditions engendrer le développement d'une tumeur maligne dont l'origine peut être aussi bien conjonctive qu'épithéliale ; il y a des sarcomes nés sous l'action de rayons X comme il y a des épithéliomes, et la présence concomitante des caractères morphologiques propres à ces deux lésions, telle qu'elle se trouve

relatée dans l'observation IV n'est pas un fait de moindre intérêt pathogénique. Mais ce qui reste ignoré de nous encore, ce qui échappe à l'investigation clinique, expérimentale ou histologique, ce sont les raisons mêmes de l'existence d'un phénomène que tour à tour elle constate, reproduit et analyse. Il serait cependant d'un intérêt considérable de pouvoir pénétrer ce problème, car, ainsi que l'écrivent MM. Marie, Clunet et Raulot-Lapointe (1), si « nous ignorons presque tout, à l'heure actuelle, de l'étiologie des tumeurs malignes, par l'étude des cancers röntgégiens nous pouvons espérer soulever un coin de ce voile ».

Dans un autre ordre d'idées, au point de vue pratique, il serait d'un intérêt aussi essentiel de déterminer les conditions exactes dans lesquelles les rayons X engendrent ces manifestations tumorales malignes, car ce serait en connaître la prophylaxie assurée. Nous allons voir malheureusement combien, tant à l'un qu'à l'autre de ces points de vue, nous en sommes encore réduits au secours d'hypothèses nées de trop d'ignorance et à une utilisation trop aveugle d'un moyen d'action où les inconnues restent considérables.

Les théories que l'on peut invoquer pour rendre compte de l'action des rayons X sur le développement de tumeurs malignes sont relativement nombreuses. Deux conceptions toutefois semblent les dominer : celle d'une action biologique propre des

(1) *Bulletin association franç. p. étude du cancer*. T. V, n° 6, 17 Juin 1912, p. 426.

rayons X ; celle du rôle prépondérant d'une irritation.

Les analyser et les développer sortirait du cadre de ce travail ; nous verrons simplement, après en avoir rappelé les traits essentiels, quelle lumière elles peuvent jeter sur les faits qui ont été rapportés ici.

ACTION BIOLOGIQUE DES RAYONS X.

C'est une notion qui ne remonte pas à plus de 20 ans, car si l'action des rayons X sur les êtres vivants fut révélée peu après leur découverte par les premiers accidents que provoquèrent leur emploi, l'on fut longtemps à prétendre qu'ils devaient leurs propriétés aux effluves et décharges électriques qui les accompagnaient. Il faut arriver aux recherches expérimentales de Sträter, Oudin et Scholtz, en 1900, pour que soit établi le rôle des rayons röntgénéniens comme agents actifs uniques et que soient consacrées leurs propriétés biologiques. Mais, s'il est depuis lors démontré que les rayons röntgénéniens agissent sur les cellules vivantes, là où ils sont absorbés et dans la mesure même où ils sont absorbés, outre que nous restons dans la même ignorance que jadis du mécanisme intime de cette action, il nous faut bien reconnaître que les modalités diverses suivant lesquelles elles s'exercent : *quantité et qualité* diverses de radiation d'une part, *sensibilité particulière des divers ordres de cellules* d'autre part, font que cette action échappe encore à notre contrôle par

plus d'un point. Toutefois nous devons, tant à l'analyse physique qu'à l'expérience et à l'empirisme, un certain nombre de connaissances bien établies.

L'on sait aujourd'hui qu'une certaine quantité de rayons X frappant une cellule vivante cause la mort de cette cellule.

L'on sait de même, que la quantité de rayons X nécessaire pour tuer la cellule varie avec la nature de celle-ci : il y a une radio-sensibilité des divers tissus et Bergonié et Tribondeau, condensant un ensemble de notions acquises, ont été amenés à formuler cette loi désormais classique, qu'un tissu est d'autant plus radio-sensible :

- 1° que son activité kariokinétique est plus grande.
- 2° que son devenir kariokinétique est plus long.
- 3° que sa morphologie et ses fonctions sont moins définitivement fixées.

La physique a de même établi que le faisceau global de rayons X émané de l'anticathode n'est pas monochromatique, mais bien formé d'un mélange de diverses radiations définies chacune par sa longueur d'onde ou la tension électrique nécessaire pour l'obtenir; elle a de plus montré qu'une relation étroite existe entre le pouvoir de pénétration de ces diverses radiations et leur longueur d'onde, la pénétration augmentant à mesure que la longueur d'onde diminue.

L'influence de la qualité des radiations sur l'action biologique obtenue est un fait d'expérience. C'est ainsi qu'une même dose de rayons produira sur un tissu des effets biologiques différents suivant la lon-

gueur d'onde des radiations. Il était classique d'admettre jusqu'ici que des qualités différentes de rayons n'avaient d'effet biologique différent qu'en raison de la *quantité* d'énergie transportée à une plus ou moins grande profondeur ; mais on pensait que l'effet biologique n'était que proportionnel à la *quantité* des rayons absorbés, et que tous les rayons, quelle que soit leur longueur d'onde, pouvaient avoir sur un tissu donné une action identique, pourvu qu'ils soient administrés en quantité suffisante.

MM. Regaud et Nogier, étendant très notablement la question de la radio-sensibilité, se demandent si à côté de cette action biologique proportionnelle à la quantité de rayons absorbés (quelle que soit leur qualité de longueur d'onde) il n'existe pas un *pouvoir biologique spécifique, qualitatif au sens propre du mot*, des diverses radiations à l'égard des différents tissus. Cette question d'une radio-sensibilité élective de certains tissus pour certaines longueurs d'onde, encore à l'étude, outre qu'elle pourrait conduire à des applications pratiques des plus intéressantes, permettrait peut-être l'interprétation de bien des phénomènes encore insaisissables.

Ces données générales ne sont pas sans pouvoir apporter quelques éclaircissements sur les faits qu'ont relatés antérieurement les observations.

Et tout d'abord, à côté de cette action cytocide bien établie qu'ont les radiations röntgésiennes émises en certaine quantité, ne pourrait-on admettre toute une gamme nuancée d'influences biologiques, dépendant tant de la nature de la cellule que de la

qualité et de la quantité des radiations et dont cette mort cellulaire ne représenterait que le stade ultime ?

L'ignorance absolue où nous sommes du processus intime des modifications cytoplasmiques créées par les différentes radiations au sein de la cellule nous permet la représentation de toute une graduation d'actions différentes ; et il n'est nullement illogique d'évoquer parmi elles celle qui conduirait la cellule à un bouleversement structural tel qu'il deviendrait le premier stade d'une orientation néoplasique.

N'existe-t-il pas de même, à côté de l'action *radio-destructive* des rayons X une action de *radio-excitation* dont témoignent en clinique divers exemples ?

Ne la voit-on pas se manifester dans les cas de certaines tumeurs qui, soumises à l'irradiation, subissent une poussée évolutive plus rapide et plus accentuée, au lieu de rétrocéder et de marquer un temps d'arrêt ? N'est-elle pas utilisée dans certains traitements pour exciter la sclérose de défense, comme au cours du lupus par exemple ? C'est à cette action, semble-t-il, si mystérieuse qu'elle demeure dans son mécanisme, qu'il faudrait demander les raisons des évolutions sarcomateuses telles que celles citées dans les observations 4 et 5.

Les phénomènes de radio-sensibilité de tissus signalés plus haut peuvent de même, dans un autre ordre d'idées, nous rendre un compte logique du fait de la rareté du développement de tumeurs d'origine conjonctive en comparaison de la fréquence relative de tumeurs épithéliales. Rien n'empêche pour ce faire d'invoquer la loi Bergonié Tribondeau, « les

cellules conjonctives disent Bergonié et Speder, sont des cellules à activité reproductrice très ralentie, pouvant sans doute se multiplier mais dont le devenir kariokinétique est presque nul et dont la différenciation est plus marquée que celle par exemple des cellules de la peau (glandes sébacées, sudoripares, couche de Malpighi), qui sont toujours en karyokinèse », aussi, parmi les différents tableaux de radio-sensibilité des tissus normaux qu'ont tenté de fixer différents auteurs, tels que Kienbach, Wetter, Dessauer, Regaud et Nogier entre autres, le tissu conjonctif figure-t-il toujours parmi les tissus hyposensibles (1). Weill (2) rapporte l'expérience de Scholtz où se manifeste la sensibilité plus grande de cellules épidermiques comparativement aux cellules conjonctives, « une oreille de porc est maintenue repliée sur le cou de telle sorte que les rayons traversent les deux faces externes de cette oreille et la peau du cou : on lui fait subir une irradiation telle qu'il y eut érythème des trois faces cutanées. Les coupes montrent que les tissus musculaires, cartilagineux, conjonctifs sont restés à peu près indemnes

(1) La classification des tissus selon Dessauer serait la suivante :

Sont extrêmement sensibles : la peau jeune avec modifications psoriasiques — le tissu de mycosis fongoïde — tissu avec infiltrations leucémiques — certains lymphomes et lymphosarcomes à croissance rapide — le parenchyme testiculaire normal — le follicule de l'œuf mûrissant.

Sont hypersensibles : la peau avec modifications inflammatoires — le lymphome tuberculeux — la plupart des tissus épithéliomateux, le poil mycosique, etc.

Sont moyennement sensibles : l'épithélium sain et ses dérivés.

Sont hyposensibles : le tissu conjonctif — les vaisseaux — les os et cartilage — le tissu fibromateux.

Cité par Weill, *Éléments de radiologie*. Paris, Alcan, 1920, p. 642.

(2) Loc. cit. p. 642.

alors que les éléments épidermiques de tous les revêtements cutanés ont été fortement lésés ».

Enfin, obéissant aux suggestions de MM. Regaud et Nogier, la pensée se soutient d'une action biologique spécifique de certaines qualités de radiations.

THÉORIES IRRITATIVES

A côté de la conception d'une action biologique propre des rayons X, déterminant dans certaines conditions par leur nature qualitative ou quantitative une orientation de la cellule vers la néoplasie, trouve place une autre conception ; celle-ci ne retiendrait de l'action roëntgénienne qu'une action irritative commune à maints autres agents chimiques, mécaniques ou infectieux, et qui seule par des processus variables suivant les auteurs conduirait à la transformation maligne des tissus.

L'irritation pour les uns permettrait ou favoriserait une invasion parasitaire qui deviendrait la cause spécifique de la néoplasie. Outre qu'il serait hors de propos de rappeler ici toutes les différentes formes parasitaires : microbes, protozoaires, blastomycètes, myxomycètes, etc., qui tour à tour ont été décrits comme agents pathogènes, l'on sait assez qu'aucune d'entre elles, même isolée et cultivée, n'a pu jusqu'ici satisfaire aux épreuves expérimentales démonstratives.

Un tel processus, toutefois, apparaît fort conciliable avec ces cas de transformations malignes de

lésions röntgésiennes prolongées, toujours infectées, et dont l'épithélioma des radiologues constitue le type évolutif ; on pourrait de même l'invoquer de manière plausible dans la considération de l'épreuve expérimentale de MM. Clunet P., Marie et Raulot-Lapointe, mais beaucoup moins favorablement par contre dans ces cas de tumeurs n'apparaissant qu'à longue échéance au niveau d'une cicatrice depuis longtemps constituée d'une ancienne radiodermite aiguë depuis longtemps éteinte,

L'on peut, s'écartant de la théorie parasitaire, et sans préjuger de la valeur que peut lui consacrer l'avenir, envisager d'autre manière le rôle de l'irritation : il serait d'aboutir à cet état d'anomalie de prolifération cellulaire que l'on connaît sous le nom d'*état hyperplasique* et qui en quelque sorte représenterait le premier stade de toute évolution néoplasique. Car, dit Ménétrier qui semble s'être fait le promoteur de cette théorie (1), « essentiellement caractérisé par la prolifération cellulaire, le processus cancéreux est étroitement apparenté à tous les états morbides dans lesquels la fonction normale de la multiplication des cellules se trouve intéressée » ; et pour lui cette parenté est si étroite qu'il n'hésite pas à considérer le cancer comme un processus secondaire nécessitant une modification préalable du tissu dans lequel il se développe. Mais écrit-il plus loin (2) « si la concordance des observations et leur

(1) P. Ménétrier. Le Cancer. *Nouveau Traité de Médecine Thérapeutique*. Paris, Baillière, 1908, T. XIII, p. 90.

(2) P. Ménétrier, loc. cit. p. 576-577.

fréquence prouvent l'importance de ces actions irritatives dans la pathogénie des cancers et justifie ainsi la conception de la théorie irritative, la banalité même des causes invoquées semble en contradiction formelle avec leur efficacité dans la réalisation d'un processus en apparence aussi spécial que le processus cancéreux..... il faut poursuivre de plus près l'étude des faits. Un examen plus approfondi montre qu'il n'y a pas seulement relation chronologique, relation de succession entre l'inflammation chronique et le cancer consécutif, mais relation de formes, parenté directe entre les éléments cellulaires constitutifs de l'un et de l'autre, modification progressive de ces éléments en partant de la cellule normale morphologiquement et fonctionnellement pour aboutir à la cellule atypique et infectante ».

Ainsi s'établirait donc les relations entre les lésions cicatricielles des radiodermites, qui sont des lésions hyperplasiques des plus nettes, comme il ressort de l'étude histologique qu'en a fait Darier (1) et le développement ultérieur d'une tumeur conjonctive à leur niveau. Car, il est bien évident que rien ne s'oppose à ce que le tissu conjonctif participe à cette prolifération cellulaire et devienne seul par la suite le point de départ du processus néoplasique.

Les observations VII et VIII sont un bel exemple de cette parenté directe entre les éléments cellulaires constitutifs de l'état hyperplasique et de l'état néo-

(1) J. Darier. La radiodermite ulcéreuse et ses lésions histologiques. *Annales de dermat. et. syphili.* Octobre 1912.

plasique consécutif que signale Ménétrier ; l'on a vu, en effet, l'hésitation où sont restés les auteurs devant les examens histologiques entre la pensée d'un tissu sarcomateux ou d'un tissu de simple hyperplasie conjonctive intense ; et rien ne soulignerait mieux que ces analogies morphologiques des deux processus, la vraisemblance du rapport qui pourrait exister entre eux.

Mais, que l'on incline préférablement vers la croyance de l'action biologique spécifique des rayons X, ou vers la pensée d'un simple rôle irritatif avec l'ensemble des modifications cellulaires qu'il entraîne, un fait reste notable et troublant dans la manière dont se manifestent certaines de ces relations entre lésions roëntgésiennes et néoplasies malignes : c'est celui, bien remarquable, de la période de latence susceptible de séparer les deux phénomènes. Rien dans les vues théoriques jusque-là exposées ne permet d'en rendre compte et le problème se pose ainsi : Des lésions roëntgésiennes sont constituées : modifications acquises, elles persistent, mais fixes, sans changer d'aspect, sans transformation apparente ; puis voilà que brusquement des années après leur constitution, qu'il ressortisse à l'un ou à l'autre des processus précédemment invoqués, évolue à leur niveau un processus néoplasique. Que cette incitation néoplasique ait été créée par des transformations cytoplasmiques spécifiquement dues aux radiations ou par la suite des étapes lésionnelles dues à l'hyperplasie, comment expliquer sa longue latence, exception faite toutefois de toute intervention parasitaire

dont la lenteur d'évolution se saisirait mieux ? comment comprendre que des modifications apportées à un certain moment dans la vie passagère d'un groupe cellulaire ne trouvent que si longtemps après la manifestation de leur orientation ?

L'honneur revient à MM. Bérard et Dunet d'avoir prêté pour la première fois une considération particulière à l'examen de ces faits, et d'en avoir donné une interprétation.

Ces auteurs, envisageant les modifications de structure apportées dans la constitution cellulaire par les irradiations röntgésiennes, pensent que ces modifications, loin d'être momentanées et liées à la seule durée de la vie des cellules irradiées sont au contraire *des modifications définitivement acquises et héréditairement transmissibles*. Ils pensent en d'autres termes que la perturbation morphologique subie par les cellules à un certain moment de leur existence sous l'influence des radiations est une perturbation qui peut se transmettre dans la suite de leurs générations, alors que depuis longtemps ces cellules sont demeurées soustraites à l'agent primitivement perturbateur : pour eux : *des modifications cytoplasmiques acquises deviennent par la suite héréditairement transmissibles*.

Sans doute, ne savons-nous rien encore du processus évolutif intime unissant l'ensemble de ces modifications cellulaires avec l'apparition d'un processus néoplasique ; les phénomènes qui y président ont jusque là échappé à toute analyse et l'on pourrait invoquer indifféremment à leur endroit la suite des

multiples théories pathogéniques. Mais, par contre, ce que permet de bien saisir désormais l'hypothèse proposée par MM. Bérard et Dunet, c'est la possibilité de la latence de l'évolution de ce processus, et dont rien jusqu'ici ne permettait de pénétrer la raison. Car, quelles que soient les causes inconnues orientant vers la néoplasie des cellules ayant subi une altération morphologique roentgénienne, cette altération se transmettant dans la suite de la descendance des cellules, l'on comprendra fort bien qu'elles puissent réagir à ces causes inconnues à un moment quelconque de leur existence, si éloigné soit-il de la désorganisation structurale primitive.

Certes, privée du secours de la preuve expérimentale, l'interprétation de MM. Bérard et Dunet reste jusqu'ici du domaine de l'hypothèse ; mais, outre que logiquement l'on ne voit rien qui puisse s'opposer à l'énoncé d'une telle conception, nous allons voir par ailleurs que certaines données, dûment établies par l'expérimentation celles-là, lui confèrent une valeur dépassant largement celles d'une simple spéculation d'esprit.

Après avoir recherché dans plusieurs séries d'expériences (1) les altérations morphologiques produites par les rayons X sur les cellules néoplasiques, MM. P. Marie, J. Clunet et Raulot-Lapointe (2) ont re-

(1) J. Clunet et G. Raulot-Lapointe : action des rayons X sur les épithéliomas malpighiens : Société médicale des Hôpitaux de Paris, 30 juillet 1909.

P. Marie et J. Clunet, action des rayons X sur les tumeurs malignes : rapport à la conférence internationale du cancer, Paris, 1910.

(2) P. Marie, J. Clunet et G. Raulot-Lapointe : Hérité des caractères acquis chez les cellules néoplasiques : *Bulletin association française pour étude du cancer*. T. IV, 20 Mars 1911.

cherché si les modifications de structure obtenues sur les cellules néoplasiques « étaient transitoires, liées à la durée des éléments frappés par les rayons ou si au contraire elles ne peuvent être transmises héréditairement aux cellules filles provenant de la division de ces éléments ».

Choisissant comme objet d'étude la tumeur dite tumeur A, cultivée à Francfort par Ehrlich et remarquable par ces trois points : *malignité extrême*, *grande stabilité morphologique* (pendant 90 générations à Francfort et 69 passages parisiens aucune modification de structure) et sa *très grande sensibilité aux rayons X*, les auteurs prennent une souris porteuse de la tumeur A et lui font absorber une dose 30 H non filtrée en une seule séance. Le cinquième jour après l'irradiation ils sacrifient l'animal et emploient la tumeur irradiée pour greffer des animaux neufs.

Lorsque les tumeurs sont développées dans cette nouvelle série ils irradient les tumeurs, les 5 jours après l'irradiation sacrifient l'animal pour greffer une nouvelle série de souris. Ils entretiennent ainsi parallèlement deux variétés de tumeurs A :

Les A proprement dites dont les greffes successives n'ont jamais été soumises aux rayons X.

Les A', dont les greffes ont été irradiées 5 jours avant chaque passage pendant 20 mois (39 passages).

A partir de la trente-neuvième génération, ils cessent de soumettre les greffes A' à l'action des rayons X, si bien qu'en Mars 1911 ils peuvent étudier six générations de cette variété soustraite à l'action directe des rayons X.

Etudiant les modifications histologiques de la tumeur A', en envisageant :

« 1° comme terme de comparaison la structure de la tumeur A non irradié ;

2° les modifications de la tumeur A sous l'action des rayons X ;

3° les modifications présentées par les greffes de A' pendant la période où les tumeurs étaient irradiées 5 jours avant chaque passage ;

4° la structure de la tumeur A' depuis qu'elle a été soustraite à l'action directe des rayons X ».

Les auteurs arrivent à la conclusion « *qu'une perturbation morphologique subie par plusieurs générations de cellules néoplasiques peut se transmettre à la descendance pendant un grand nombre de générations, alors que les éléments de cette descendance ont été soustraits à l'action de l'agent perturbateur* ».

Cette propriété de la transmission des caractères acquis chez les cellules néoplasiques, des cellules non cancéreuses ne pourraient-elles pas la posséder ? et les modifications certaines apportées dans la structure des cellules par les irradiations roentgéniennes ne pourraient-elles de même se transmettre dans la suite de leur génération, perpétuant cet état d'atypie cellulaire que l'on s'accorde à reconnaître comme nécessaire ou favorable à toute évolution néoplasique ?

Darier (1) a publié une histoire de radiodermite ulcéreuse fort instructive à cet égard.

(1) J. Darier, *Annales de Dermatologie*, octobre 1913.

Un ulcère survenu sur le sein d'une jeune femme six mois après un traitement radiothérapique se cicatrise en cinq mois. Durant plus de onze ans, nulle modification n'apparaît à son niveau, lorsqu'à cette date et *sans qu'il y ait d'irradiations nouvelles*, se constitue un nouvel ulcère en tout point semblable au premier et *présentant encore à ce moment la structure histologique d'une radiodermite récente*.

Aussi, MM. Bérard et Dunet peuvent-ils écrire, non sans raison en considération de l'observation qu'on a vu rapportée précédemment : « Nous admettrions donc que, sous l'influence des radiations de Röntgen, les cellules fixes du tissu conjonctif, comme les cellules épithéliales de revêtement subissent des modifications cytoplasmiques qui les orientent vers la cancérisation.

Expérimentalement cette cancérisation, grâce aux applications réitérées de rayons X, apparaît précocement et par précocement nous entendons une à deux années.

Dans les cas non expérimentaux réalisés par un accident radiodermique cette cancérisation serait possible, mais beaucoup plus tardivement ».

C'est à l'interprétation plausible de ces cas avec la latence qu'ils peuvent comporter, qu'a eu trait toute la dernière partie de ce chapitre.

CHAPITRE IV

Diagnostic.

Les manifestations cutanées apparues dans certaines conditions, sous l'influence des rayons X, sont aujourd'hui bien connues tant dans leur aspect clinique que leur structure histologique; sous le nom de radiodermites elles trouvent leur place dans tous les traités classiques.

On s'accorde généralement à distinguer parmi elles, celles qui apparaissent à la suite d'une seule application d'une dose trop forte de rayons ou de plusieurs applications espacées sous quelques jours consécutifs : *radiodermites aiguës ou radiodermites opératoires*, selon Darier (1) — et celles qui résultent de la cumulation de faibles doses sans cesse renouvelées, n'apparaissant qu'à la longue, généra-

(1) J. Darier. *Précis de Dermatologie*. Paris, Masson, 1918, p. 506.

lement après des années : on les connaît sous le nom de *radiodermites chroniques ou professionnelles*, suivant le même auteur.

Le diagnostic de ces lésions est aisé.

Il faut placer en dehors des radiodermites proprement dites, l'érythème précocce, le simple « coup de soleil radiologique », qui peut apparaître au point d'application, le jour même ou le lendemain d'une séance, et l'alopecie qui se produit au cuir chevelu à partir du douzième jour environ, passagère si l'on n'a pas dépassé la dose de 5 H, ou définitive dans le cas contraire.

Les vraies radiodermites opératoires n'apparaissent qu'après une période de latence variable généralement de 8 à 20 jours dans les cas extrêmes.

Nous ne rappellerons que pour mémoire, les formes diverses qu'elles peuvent affecter, suivant le degré d'action des irradiations :

Forme érythémateuse, la plus bénigne, accompagnée de prurit souvent vif, parfois de desquamation, et généralement suivie d'une pigmentation assez longuement persistante (il n'est pas rare de la voir demeurer 6 mois à 1 an) ;

Forme phlycténoïde avec phlyctènes disséminées ou confluentes sur fond érythémateux ;

Forme ulcéreuse dont le point de départ n'est très souvent qu'une phlyctène ulcérée et où l'ulcère, selon Darier (1), « est de fond rouge sombre, a des bords en pente douce, une configuration et une

(1) J. Darvier. *Précis de Dermatologie*, p. 507.

étendue très variable, un suintement séreux peu abondant, s'accompagne de douleurs cuisantes, déchirantes, lancinantes, d'une intensité souvent extrême ; est d'une marche traînante, progressive d'abord, puis lentement régressive, dure souvent plusieurs mois et même des années et peut quelquefois en imposer pour un épithélioma superficiel » — au point que la biopsie est nécessaire pour trancher le diagnostic.

Enfin dans une dernière forme se produit *l'escarrification* des tissus lésés, soit primitivement, le placard érythémateux s'escarrifiant, soit le plus souvent au niveau de l'ulcération ; l'évolution est très lente, accompagnée de douleurs vives, et la chute de l'escarre est loin d'être toujours le prélude d'une cicatrisation ; elle peut être suivie de l'apparition de nouvelles escarrifications de la périphérie.

Ces lésions, lorsqu'elles s'éteignent, laissent place à une cicatrice de sclérose blanche « tendue et indurée, glabre et parsemée de telangiectasies serpentine ou arborisées » (Darier), affectant le plus souvent l'aspect d'une plaque lardacée, épaisse, adhérente, ne se plissant pas sous les doigts, presque toujours plane et régulière, mais quelquefois difforme. Leur seul aspect conduit en général au diagnostic, et il n'est guère que la sclérodermie en plaques, le xéroderma pigmentosum et la dégénérescence sénile avec lesquels elle puisse offrir quelque analogie : mais, tandis que la première de ces deux affections offre une délimitation plus nette, les deux dernières sont au contraire diffuses et régionales d'après Darier.

L'aspect que présentent les radiodermites chroniques ou professionnelles est quelque peu différent. On en trouve, dans Darier, la description suivante (1) : « les doigts deviennent d'abord cyanotiques, l'épiderme se dessèche, desquame, la peau se tuméfie, se crevasse, se rétracte autour des ongles qui eux-mêmes se strient de cannelures, se fendent, se cassent et s'exfolient. Le patient éprouve une sensation de constriction persistante. L'aspect, rappelant au début les engelures ou la dysidrose, se rapproche plus tard de celui des prurigos eczématisés ; mais le mélange d'atrophie, de télangiectasie, verrucosités, etc., confert d'autre part, au tableau morbide, une analogie avec le xéroderma pigmentosum et avec la kératose arsenicale » — c'est bien là cet ensemble de taches violacées, macules hyperpigmentées, lacées de télangiectasies, petites saillies verruqueuses, que l'on a trouvé décrit dans plusieurs des observations d'un précédent chapitre.

Mais si le diagnostic des lésions de radiodermites constituées n'offre dans la généralité que peu de difficultés, il n'en va pas de même pour l'interprétation de celles qui peuvent apparaître à leur niveau au cours de leur évolution ultérieure.

La difficulté se montre surtout marquée en ce qui regarde les radiodermites chroniques : comment, au milieu des manifestations évolutives constantes dont elles sont le siège, soupçonner leur transformation maligne ? *Il faudra que tout processus ulcéreux*

(1) J. Darier, loc. cit. p. 509.

d'extension torpide ou rapide en rappelle la pensée, et seul un examen histologique pourra le plus souvent fixer sur la nature réelle des manifestations.

Pour ce qui est des radiodermites aiguës, l'histoire de l'évolution de leur cicatrice nous est désormais suffisamment connue pour qu'apparaisse évidente *la nécessité de cet examen histologique chaque fois qu'elles présentent une modification quelconque dans leur aspect, et si tardivement que ce soit après leur constitution.* On n'aura garde d'oublier, toutefois, qu'au simple point de vue clinique toutes les manifestations ne ressortissent pas obligatoirement à un processus néoplasique, et qu'une cicatrice peut fort bien, très longtemps après sa guérison et sans qu'il soit possible de retrouver la moindre cause provocatrice, devenir le point de départ de nouvelles manifestations de radiodermites telles que des ulcérations par exemple, en tout point semblable aux premières apparues.

Mais là encore, la connaissance de la structure morphologique de la lésion sera le plus précieux des secours, et il en ressort plus clairement, que *toute évolution lésionnelle apparue au milieu de manifestations radiodermites chroniques ou au niveau de cicatrices röntgésiennes anciennes, entraîne l'indication formelle de la biopsie ;* elle seule le plus souvent pourra permettre un diagnostic exact, précoce et de toute importance pour le traitement.

Elle ne le permettra pas toujours malheureusement, et les observations VII et VIII antérieurement relatées, nous ont apporté deux exemples assez nets des difficultés d'interprétation auxquelles peuvent se heurter les examens histologiques.

Et cela semble particulièrement vrai pour les altérations morphologiques du tissu conjonctif que nous avons particulièrement envisagées ici et où les analogies structurales entre les altérations cellulaires d'un simple processus inflammatoire et d'un processus néoplasique sont souvent telles, qu'un diagnostic différentiel apparaît impossible entre les deux.

CHAPITRE V

Déductions Thérapeutiques.

De l'ensemble des considérations précédentes il ressort que les radiations röntgésiennes sont dangereuses en de certaines conditions. Becquère a dit fort justement que le miracle serait qu'elles ne le soient point, et la chose apparaît bien évidente pour peu que l'on envisage d'une part la puissance de leur action, et d'autre part les inconnues qui subsistent encore en dépit de tous les progrès dans les méthodes d'application. Aussi, cette déduction s'impose-t-elle, que le seul principe rationnel qui puisse guider la thérapeutique de ces accidents röntgésiennest celui d'un traitement prophylactique.

Toutefois, il ne semble pas que le mot d'Unna « que la thérapeutique ne peut rien, et la prophylaxie peut tout » puisse trouver au cas particulier une application absolue. L'on garde cette impression,

en effet, que les connaissances actuelles de la nature des radiations et de leur mode d'action ne sont pas encore assez nettement établies pour permettre un contrôle pleinement assuré de leurs effets.

Certes, à considérer que vingt-cinq ans à peine nous séparent de la première tentative radiothérapique, faite sans règle ni méthode, dépourvue de tout instrument de mesure, l'on est en droit de montrer de l'assurance devant les techniques qui règlent aujourd'hui l'application des rayons X ; mais il n'en est pas moins vrai que les principes scientifiques et les fondements expérimentaux sur lesquels tend à s'appuyer cette thérapeutique comportent encore assez d'inconnues pour qu'elle demeure un art dont l'application reste à l'heure actuelle encore souvent délicate.

L'on sait que deux ordres de facteurs y président : celui de la *quantité* et de la *qualité* des radiations d'une part, celui de la *radio-sensibilité* des différentes cellules d'autre part. Or, il apparaît bien que tant au point de vue de la connaissance des réactions biologiques, qu'à celui de la certitude de nos moyens de mesures quantitatives ou qualitatives, bien des choses restent à préciser.

C'est ainsi que la mesure précise de la qualité d'un faisceau de rayons X supposerait la connaissance exacte des diverses longueurs d'ondes qu'il contient avec la quantité proportionnelle de chacune d'elles ; or, seule la spectrographie dont l'emploi n'est pas sorti encore du laboratoire de physique est capable d'en rendre compte ; et encore convient-il d'ajouter

que cette connaissance qualitative ne saurait être complète sans que repose sur des lois bien établies la notion des spécificités biologiques des différentes longueurs d'onde dont l'étude est à peine ébauchée.

Quant à la mesure de la quantité des rayons X qui, de par le but recherché par la radiothérapie, est à proprement parler la quantité de rayons absorbés par les tissus, aucun des moyens dont nous disposons en pratique ne permet d'en assurer le contrôle : nous en sommes réduits à doser l'intensité du rayonnement incident ou à observer les modifications produites sur certains corps par la radiation en comparaison des manifestations cutanées superficielles obtenues dans les mêmes conditions ; pour les actions plus profondes, nous sommes de même réduits à calculer l'effet thérapeutique désiré au moyen d'un coefficient d'absorption moyen des tissus traversés, pour une qualité déterminée de radiations.

Enfin, les fondements biologiques sont bien ceux qui présentent encore la moindre rigueur.

Il semble bien, à ce point de vue, que seule l'accumulation d'observations nombreuses et d'expérimentations patientes pourront nous fixer quelque jour sur des problèmes tels que les suivants :

Mécanisme intime de l'action röntgénienne ; radiosensibilité ou radio-résistance des divers tissus à l'égard des diverses radiations ; rôle de radio-destruction ou de radio-excitation que tour à tour elles sont susceptibles d'exercer. Il convient à ce propos de noter toute l'importance qu'il y a à mentionner au cours des observations le détail même des traite-

ments radiothérapiques entrepris (doses appliquées et fréquence), ces notations permettant par la suite une analyse plus rigoureuse des faits et constituant par elles-mêmes des documents dont l'étude est susceptible de présenter plus d'un intérêt.

Quoi qu'il en soit de l'imperfection et de la relativité de nos connaissances actuelles, elles nous ont conduit à des notions et des moyens de mesures assez assurés en pratique, pour qu'un traitement prophylactique efficace des accidents röntgériens immédiats ou tardifs reste le plus souvent possible. L'emploi des filtres qui, d'une part, donne la possibilité de sélectionner la qualité des radiations émises, l'utilisation de l'effet Villard sous forme de pastilles Sabourand-Noiré, qui, d'autre part, nous donne le moyen de mesurer avec une précision suffisante la quantité de ces radiations, enfin l'apparition de l'ampoule Coolidge qui nous permet d'espérer la possibilité de produire aisément des radiations d'un type mieux défini, sont autant de facteurs apportant de la précision dans les techniques radiologiques. La preuve en est dans la rareté manifeste des accidents, comparativement à l'extension de jour en jour plus grande prise par la radiothérapie dans le domaine thérapeutique.

Les faits précédemment relatés éveillent, toutefois, suffisamment l'attention sur les dangers que peuvent présenter les lésions röntgériennes pour que la prophylaxie mette en œuvre et les techniques les plus sévères au cours des traitements radiothérapiques et les moyens de protection les plus efficaces pour

les opérateurs. *Le grand danger est l'excès de dose*, « l'excès de dose, écrit Weill (1), après une irradiation unique ou après une série d'irradiations réparties sur plusieurs jours consécutifs est assez facile à apprécier : l'on sait suivant la nature du filtre que l'on emploie, quelle dose l'on ne peut expressément dépasser ; l'on sait prévoir quelle devra être la limite ou l'étendue de la réaction, si l'on veut avoir en une seule fois une action massive et brutale. Mais, l'excès de dose dans un traitement réparti sur plusieurs mois ne peut être évalué avec une précision mathématique et les chiffres donnés par Iselin (de Bâle), sur les doses maxima de rayons X, que les diverses régions des téguments peuvent totaliser, ne peuvent servir que d'indication et n'ont de valeur relative que pour les irradiations faites avec les filtres minces que son auteur a employés », et *c'est pourquoi la fixation des doses successives restant affaire délicate, les méthodes semblent aujourd'hui orientées vers l'application de doses massives et uniques, qui de plus ont l'avantage de supprimer l'intervention de facteurs tels que modifications transitoires ou durables de la radio-sensibilité cellulaire.*

Pour ce qui est des moyens de protection dont doivent s'entourer tous les manipulateurs, ils sont de toute importance. Jaugeas, dit excellemment qu'ils doivent entrer dans toute installation destinée à l'utilisation médicale des rayons « au même titre que l'ampoule elle-même ». L'on n'oubliera pas de

(1) Weill A. *Eléments de radiologie*. Paris, Alcan, 1920, p. 849-850.

plus, que les téguments témoignent d'une véritable sensibilisation à l'égard des rayons X en particulier, et à l'égard de tous les agents nocifs, chimiques et médicamenteux, s'ils ont été déjà le siège de lésions d'irradiations.

Si, toutefois, échappant à toutes mesures d'une prophylaxie sévère, des lésions roëntgésiennes se constituaient, tous les efforts tendront à la cicatrisation des lésions et à leur limitation.

Les radiodermites bénignes ne ressortissent à d'autre traitement qu'à celui des brûlures banales.

Les formes ulcéreuses, chroniques, professionnelles relèvent de bains répétés, pansements occlusifs humides ou huileux, mais doivent, suivant Darier, être respectées de tout antiseptique et réducteur. Depuis quelques années, la tentative en apparence paradoxale d'application de radium au niveau des lésions de radiodermites chroniques et de productions épithéliomateuses semble donner de bons résultats. Bergonié (1), dans un récent article, en rapporte trois nouveaux cas dont il tire les conclusions suivantes :

Le radium guérit les hyperkératoses, crevasses, escarres légères des radiodermites chroniques ; les escarres étendues même profondes entourées de tissus sains, mais reste sans effet sur les escarres profondes, intéressant le squelette, entourées de tissus sclérosés à circulation déficiente qu'il peut au contraire aggraver.

(1) *La Médecine*, juin 1921, Bergonié : la curiéthérapie de la radiodermite des radiographes.

Enfin, la transformation maligne; qu'elle apparaisse insidieusement sur des lésions de radiodermites chroniques, ou qu'elle se manifeste brusquement sur une cicatrice depuis longtemps latente, relève de l'exérèse chirurgicale large, et les résultats en pourront être d'autant meilleurs que l'indication en aura été plus précocement fournie par une biopsie prudente.

CONCLUSIONS

I. — Les lésions néoplasiques consécutives à la radiodermite sont, dans l'immense majorité des cas de lésions de nature épithéliomateuse.

Elles sont exceptionnellement sarcomateuses.

II. — Nous rapportons huit observations de sarcomes développés à la suite d'un traitement radiothérapique.

III. — Le sarcome roëntgénien peut apparaître dans deux conditions différentes :

a) Soit à longue échéance après une période de latence variable (observations I, II, III, du présent travail);

b) Soit au cours même, soit très peu de temps après le traitement par les rayons X (observations IV, V, VI, VII, VIII, du présent travail).

IV. — La longue période de latence peut s'expliquer par l'hypothèse suivante : les modifications cytoplasmiques créées par les irradiations ne sont pas momentanées, mais définitivement acquises et

héréditairement transmissibles. Ces modifications pourraient être cancérigènes.

V.— Le diagnostic est à faire avec la radiodermite aiguë ou chronique et la radiodermite récidivante.

Il ne sera rendu possible le plus souvent que par la biopsie, qu'il est indiqué de faire d'une façon absolue dans tous les cas.

VI. — Le traitement sera surtout prophylactique et consistera à éviter les lésions de radiodermite par une filtration appropriée. Le traitement actif sera l'exérèse chirurgicale large.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
L. BÉRARD.

Vu :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 16 novembre 1921.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN.

OUVRAGES CONSULTÉS

1907. SCHUMANN. — *Roentgenkarzinom, Beit. f. klin. Chirurgie*, Bd. LXXXIV, H. 3.
1908. P. MENETRIER. — *Le Cancer. Nouveau traité de Médecine et de Thérapeutique*, sous la direction de A. Gilbert et L. Thoinot, t. XIII, Paris, Baillière et fils.
1909. PORTER. — Cancercommission of the Harward Univ. Juin 1909, *Journal of medic. resarch.*, t. XXI, 3 oct. 1909.
1909. J. CLUNET ET G. RAULOT-LAPOINTE. — Action des rayons X sur les épithéliomas malpighiens. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 30 Juillet 1909.
1909. P. MENETRIER, G. LEGROS ET R. MALLET. — Hyperplasies et métaplasies épithéliales expérimentalement produites chez le rat par l'action réitérée des rayons X. *Bulletin Association française pour l'étude du Cancer*, t. XX, n° 6, 1909.
1910. P. MARIE ET J. CLUNET. — Action des rayons X sur les tumeurs malignes. Rapport à la conférence internationale du Cancer. Paris, 1910.
1911. HESS (O.) — Symptolatlologie, pathogénèse und thérapie des Roentgenkarzinoms. Leipzig V. von Barth. 1911.

1911. P. MARIE, J. CLUNET ET RAULOT-LAPOINTE. — Héritéité des caractères acquis chez les cellules néoplasiques. *Bull. Asso. franç. étude du Cancer*, t. IV, 20 mars 1911.
1912. J. DARIER. — La radiodermite ulcéreuse et ses lésions histologiques. *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*. Octob. 1912.
1912. P. MARIE, J. CLUNET ET RAULOT-LAPOINTE. — Nouveau cas de tumeur maligne provoqué par une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. *Bulletin Assoc. franç. pour étude du Cancer*. T. V, n° 6, 1912.
1912. MAYER ET SAND. — Sarcome consécutif au traitement d'un épithéliomas de la joue par les rayons X et le radium. *Journal de Chirurgie et Annales de la Société belge de chirurgie*. Bruxelles. Avril-mai 1912.
1913. Mlle FEYGIN (S). — Cancer radiologique. Thèse de Paris, année 1913-1914.
1918. J. DARIER. — Précis de Dermatologie ; Paris, Masson, 1918.
1920. A. WEILL. — Eléments de radiologie. Paris, Alcan, 1920.
1921. BERCONIÉ. — La curiéthérapie de la radiodermite des radiographes. *La Médecine*, n° 9, juin 1921.
1921. L. BÉRARD ET CH. DUNET. — Sarcome du cuir chevelu développé à longue échéance au niveau d'une cicatrice d'angiome ayant présenté des lésions de radiodermite. *Bull. Assoc. franç. pour étude du cancer*, t. X, n° 2, 1921.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE PREMIER. — Faits cliniques.....	14
Observations	18
Planches I et II	21
Planches III et IV.....	23
CHAPITRE II. — Faits expérimentaux.....	38
CHAPITRE III. — Considérations pathogéniques.....	42
Action biologique des rayons X.....	44
Théories irritatives.....	49
CHAPITRE IV. — Diagnostic.....	58
CHAPITRE V. — Dédutions thérapeutiques ..	64
CONCLUSIONS.....	71
OUVRAGES CONSULTÉS.....	73

